511. 424 : 612. 422 : 547. 781. 5

### 猫の胸管リンパに対する催リンパ物質の作用態度

#### 第 • 1 報

Histamine, Peptone 及び Sinomenine の作用について

岡山大学医学部薬理学教室(主任:山崎英正教授)

光 藤 葆 光

[昭和34年5月22日受稿]

#### 緒 言

胸管リンパ生成の機構乃至催リンパ物質の作用態 度に関しては Heidenhain!) 以来かなり多くの論文 がある. しかし、海外におけるそれらの殆んどが今 日では既に古典的のものに属し、新らしい研究はむ しろわが国に多い、京都大学荻生教授門下の研究は この方面の主要なもので、そのほかやや古く名古屋 大学福田教授門下のものがあり、又最近わが教室に も二,三の業績がある.ところで、これらのいまま での研究は馬を用いた特殊な一部の実験と石山2~5), 小林7) の兎を用いたものを除けば、殆んど犬に限 定しており、猫を用いた胸管リンパ流に関する実験 は Paton8) の簡単な報文がある以外, 系統的なも のは見当らない. 胸管リンパに対する薬物の作用態 度が動物の種属によつて、かなり相違することは従 来の犬でえた成績 を 兎 (石山)2~5) のそれと比較し ても明白である.

肝臓は胸管リンパ流の源泉臓器として頗る重要であって、この臓器内の循環の如何が薬物の催リンパ作用に大きく影響する(Starling<sup>9~11)</sup>、Yamasaki<sup>12,13)</sup>)が肝血行排出部静脈において発達をみる筋層のなすいわゆる Lebersperre は犬において最もよく発育し、猫、猿及び兎では一般にこれを認め難いという(Mautner & Pick<sup>14,15)</sup>)から、猫における薬物の胸管リンパ催進作用はこの点では犬よりも兎に近いということが予想せられる。しかし、リンパ生成の機構は他の循環領域の解剖及び生理とも微妙に関係しているので肝血行を含めた全身循環との関連において、この動物独自のものを比較薬理学の立場から詳細に検索することは薬物の催リンパ作用本態の正鵠を理解する上に重要であると思う。幸にして京大薬理及び当教室において行われた実験

方法が一貫しているので猫についても同様の方法を 踏襲し、その結果を比較するに好都合である.

もともと猫がこの方面の研究に殆んど用いられなかつた主因は実験手技が犬にくらべると厄介であるためと考えられる。私は猫における実験手技を工夫、熟練し、胸管リンパを持続的に採取した。そして又動、静脈、門脈血圧のほか肝臓及び小腸容積の変化をも記録観察し、薬物によるそれらの変化の相互関係を犬と兎における既知の知見と比較しつつこの動物における薬物の催リンパ作用態度を明らかにしようとした。本編では実験操作の大要を記述し、Histamine、Peptone 及び Sinomenine に就て得た成績を報告する。

#### 実験材料及び方法

実験動物 前日から絶食させた  $2\sim4$  kg の雌雄の猫を用い、実験は Urethane (1.2 g/kg) 及び Morphine  $(5\sim8 \text{ mg/kg})$  の背部皮下注射麻酔のもとに行つた。

胸管リンパ採取法 胸管カニューレ挿入の手術手技は兎における石山2)の方法をやム改変した。先ず左側浅胸筋 (M. pectoralis superficialis) の上縁にそうて皮膚及び皮下筋膜を斜に胸骨柄に至るまで3~4cm 切開し,更に胸骨左縁に沿い下方へ約2cm 切開を加えこれらを剝離する。ついで左側胸骨乳突筋 (M. sternomastoideus) 及び鎖骨乳突筋 (M. cleidomastoideus) を起始部で剝離挙上し,左側胸筋を胸骨附着部において上縁から約2cm 切断剝離すると左側の胸骨舌骨筋 (M. sternohyoideus) 及び胸骨甲状筋 (M. sternothyreoideus) の起始部があらわれるから,この両筋を胸骨附着部で切り離すと鎖骨下静脈と頸静脈とによつて形成される左側静脈角附近が広く視界にあらわれる。胸管は通常静

脈角の高さで左側頸静脈内側に流入しているが、左側無名静脈と迷走神経の間で注意深く筋膜及び組織を分離すると、硝子様透明な胸管の走行を認めることができる。ついで更に隔資隙首部前壁を慎重に剝離し、尾方に向つてこの胸管を約2cm 露出してとる。 かに直き、静脈角への流入部になるべく接近してこれを結紮する。胸管カニューレ挿入の操作を見えやすくするためには3~4mm幅の黒い紙片をそのバックにおくとよい。そうしておいて、胸管前壁を先のとは3~4mmにがで、胸管前壁を先のといい鋭利な鋏で開口し、これに鈍端の分離針を挿入して開口部を拡げつつ外径約1mmの細い硝子カニューレを尾側方向に挿入すると同時に分離針を抜りとるようにすると、カニューレは胸管によくはいり遊離端からリンパが滴下する。カニューレは胸管に結びつけ固定する。

滴下するリンパは外径約7mmの目盛付試験管にうけて採取する。毎10分間に試験管をかえその流出量を計測し又 Fibrin を除去したリンパ清の蛋白質濃度を Pulfrich 氏水浸屈折計で測定(17.5°C)した。一部の実験では随時血清蛋白質濃度をも同じ方法で測定した。猫においても犬や兎の場合と同様に胸管は普通1本で,腹腔から胸腔に入ると第2肋間隙の高さで大動脈と食道の間を通り,次第に右から左に偏しながら胸腔を出て左側静脈角に入るが,稀には胸腔中で既に2~3本に分枝し,その一つが右側静脈角に入るものがある。このような場合には左側静脈角へ流入するものが細く且つ流出量が少くて、実験に使用し難い。採取リンパについては10分毎に試験管の傾斜によつて凝固性減退の有無を大まかに検した。

血圧測定法 頸動脈、股静脈及び門脈血圧の記録

測定を同時に行つた。これらの方法は石山<sup>2)</sup> の兎, Yamasaki<sup>12,13)</sup> の犬におけるのと同様の手技を適用 した。

肝臓及び小腸容積変化の描記法 肝臓容積の測定には市販のセルロイド製小型石鹼箱を改造し、その内蓋の口に良質コンドームのゴム非膜を覆うて装着した手製の Oncometer を用い、これに肝左端葉を収容した、小腸用には膳所16) が犬に適用した硝子製 Oncometer をやや小型に改良して用いた。これらは何れも水圧計を経て山崎式 Tambour<sup>17)</sup> によってそれぞれの臓器容積変化を記録した。

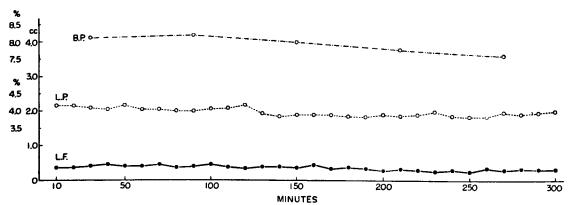
**肝排導リンパ管結紮法** Yamasaki<sup>12)</sup> が犬で行つ た方法に準じた。

被検薬物 Histamine (武田), Sinomenine (塩野義) 及び Benadryl (Benadrin 田辺) は何れも塩酸塩結晶を用い、生理食塩水溶液に用に臨んで溶解した。注射容量は略々1cc とした。Peptone (Witte 製) は 100 mg/kg 以下の使用時は2%, これ以上は4%の生理食塩水溶液とし、一定の速度をもつて、特に断らぬ限り股静脈内に注入した。

#### 実 験 成 績

#### 1. 正常麻酔猫の胸管リンパ流, リンパ清及び 血清蛋白質濃度

125例の猫における測定成績によると、胸管リンパ流量及びリンパ清蛋白質濃度は個性によつてかなり動揺し、その動揺範囲は前者は毎10分0.1~1.7 cc、後者は1.84~6.95%であつた。しかし、それらの大多数のものは夫々0.3~0.7 cc 及び3~5%を示した。同一の猫で毎10分連続採取時両者の値は5~6時間に亘る観察ではどちらも特に著しい変化はなか



第1図. 正常麻酔猫の胸管リンパ流ならびにリンパ清及び血清蛋白 質濃度. 5 時間連続観察所見. 4 例平均,いずれも24時間絶食.

L.F. = 何10分リンパ流量 (cc), 横軸に示した時間の前10分間の流量, L.P. = リンパ 清蛋白質濃度 (%); B.P. = 血清蛋白質濃度 (%), 符号は以下の図も同じ。 つた(第1図). それ故今回の実験に用いた猫は実験前に特別の措置を加えないままにした。 1時間内に4回に亘つて2cc づつ採血してえた血清の蛋白質濃度は4例中2例では殆んど動揺しなかつたが、他の2例には軽微の減少傾向を認めた。

リンパ流量及び蛋白質濃度についての以上の成績を大12.13.40ml)及び兎2~7)での所見と比較すると、蛋白質濃度については3者間に大差を認められぬが、流量については犬よりも兎の場合と近似している。

# 2. Histamine, Peptone 及び Sinomenine の猫胸管リンパ流及びリンパ清ならびに血清蛋白質濃度に及ぼす影響

Histamine が犬の胸管リンパ催進作用を有することは Dale & Laidlow<sup>18)</sup> の記載以来広く一般に認められているが、その生成機序については肝静脈血行阻止装置(Labersperre)の収縮による肝鬱血と血管内皮障碍特に毛細血管透過性の増加とが重視されている。前者の機序の重要性を主張し、その実験的根拠を与えたのは Yamasaki<sup>12)</sup> の研究である。

氏によると Histamine の催胸管リンパ作用は門 脈内注射の場合に、他の静脈内注射の場合よりも著 明であること,肝排導リンパ管結紮により抑制され ること、又この著明なリンパ増成が動脈血圧の下降 度よりもむしろ門脈血圧の上昇の度と比例すること、 又一方機械的に肝静脈を圧迫して肝鬱血及びこれに 続く門脈血圧上昇をおこした場合僅かに5分間のこ の処置によつて1時間以上に亘る著明な催リンパを きたし、その催進リンパが Histamine による催り ンパと同じく蛋白に富むという実験の結果との Histamine の胸管リンパ催進作用は肝臓静脈の Sperrmechanismus の反応に基ずく肝鬱血によつて もともと鬆粗な Sinusoids 壁からのリンパの濾過が 亢進することが機序の主体をなすものであつて、そ の際爾余の要約殊に毛細血管透過性の増加は少くと も主要な役割のものではあるまいといつている. と ころで兎での Histamine の作用態度は石山2)によ ると犬の場合とは著しくその趣きを異にしている. 即ち、Histamine の静注は犬の場合のような著明な 胸管リンパ増成を招来せず、時には却つて一時減少 後二次的に軽度の増加を来すに過ぎない. 又一般に リンパ蛋白質濃度は犬とは反対に減少の傾向がある. 同時に検索した Histamine の循環系作用から判断 して、兎ではこの物質による催リンパは肝臓と特に 関係が認め難く、そのリンパ増成作用はむしろ主と して腹部内臓以外からのそれに基き、一部腸管リン

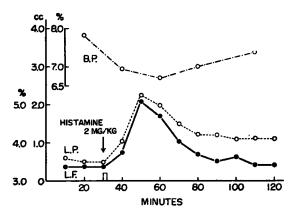
パがこれに加わるものと解している。その後 Yamasaki & Mayedal9) は McCarrell20) の方法によつて 採取した犬の頸リンパに対し、 Histamine の催進 作用を認めているのでこの動物においても末梢リンパ増成作用を否定できない。

Peptone は Heidenhain<sup>1)</sup> のいう催リンパ物質第 1類の代表的の薬物であり、その循環薬理作用は Histamine のそれに類似するところが多い、この物 質は犬の胸管リンパを著明に催進するが,その作用 機序は一般には Starling<sup>11)</sup> の所 謂濾過学説にもと づいて説明されており、肝臓 Sinusoids 壁や、その 他の毛細血管壁の傷害による血漿成分の透過性の亢 進の意義が強調されている. しかし, その後 Mautner & Pick14·15) らの Wien 学派の諸家の研究21) によ ると、この薬物が犬の肝静脈の Sperre 機構の収縮 をきたし肝鬱血を強く招くことは明らかであり、更 17 Dragstedt & Mead<sup>22</sup>, Holmes, Ojers & Dragstedt<sup>23)</sup>, Mayeda<sup>24)</sup> は犬の肝臓から Peptone によ つて多量の Histamine が遊離されることを明らか にしているので、その催リンパ作用が遊離される Histamine に負う部分の大きいことが考えられる. しかし又 Yaemasaki & Mayeda<sup>19)</sup> は抗 Histamine 剤により Histamine による催リンパは著しく抑制 されるが、Peptone による催リンパの抑制ははるか に軽度であるという. Feldberg & O'Connor<sup>25)</sup> は 猫の肺灌流液に加えた Peptone が Histamine を灌 流液中へ遊離したことをのべている。 石山り による と Peptone は兎の胸管リンパに対して催進作用が 軽微で,且つ循環系に対する作用も犬にくらべると 劣弱で、腹部内臓殊に肝臓ではむしろ貧血が認めら れるといい,この種属における Leberserre の欠如 が催リンパ作用の不顕著な理由であると考えてい

Sinomenine の犬と兎の胸管リンパ作用に就ては小林7)の研究がある。それによると、Sinomenine は犬及び兎の胸管リンパ流をともに催進する。その作用態度は犬においては肝臓鬱血に基づく本臓器リンパの増成のみではなくて、かなりの部分は寧ろ腹部内臓以外の末梢血管の拡充及び透過性亢進によるリンパ濾過生成の増加によるもので、又兎における催リンパ機転もこれとほぼ同様であるが唯この動物では犬よりも大量を要し且つ肝臓リンパの増成が少いと考えられるというている。この物質が強力な Histamine 遊離物質であることが、その後山崎、前田26-27) によつて明らかにされた。

#### a. 一般静脈内適用による作用

Histamine 0.1~1 mg/kg 股静脈内注射 (12例, 24回注射)では胸管リンパ流量は一般に増加の傾向を示し、その持続時間は概ね1時間以内で、その後漸次旧値に復するかあるいは却つてこれ以下に減少した。しかし、ときには注射直後から流量が一時減少した例もある。2 mg ではリンパ流は毎常明らかに増加し、注射後第2の10分間(10~20分)は流量は注射前のそれの約2~4倍の増加を来した。時続時間はやはりみじかく通常1時間以内に回復した(第2図)。これらの場合リンパ清の蛋白質濃度は一

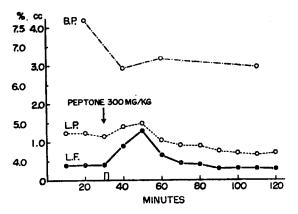


第2図. Histamine 2 mg/kg (股靜脈内) の胸管リンパ流ならびにリンパ及び血清蛋白質濃度に及ぼす影響. 猫 さ 4.6 kg.

般に流量の上昇に伴つて増加し、又液量の変化を殆んど認めえなかつた実験例でも軽微の増加を示した、僅少例に増加後の減少をみたものがある。血清蛋白質濃度は 0.01~1 mg/kg ではリンパ清 蛋白質濃度におけるほどの動揺は認められず、2 mg では注射直後から減少の傾向が認められた。Histamine 1~2 mg/kg 投与のあと1~2時間して2 mg/kg を再投与すると動物は著明な呼吸促迫と腸蠕動亢進を伴いつつ20~30分後苦悶死することが多かつた。リンパの凝固性はどの例も明瞭な減退をみとめなかつた.Histamineの上記用量の催リンパ作用には1時間半後の再投与に際して Tachyphylaxis は認められなかつた.

Peptone 7頭の猫に本物質 100~200 mg/kg 投与によつてリンパ増成の傾向があらわれ、リンパ清蛋白質濃度は毎常増加した。300~500 mg/kg では前者の催進のみが一層明らかになつた。この場合リンパ凝固は遅延した。この凝固性減退は300 mg/kg以上の大量でないと明瞭でなく、且つリンパに24時

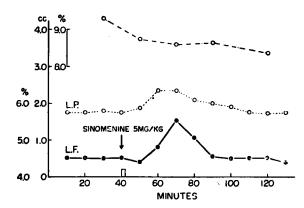
間非凝固を賦与する期間も注射後の30分内外で短かかつた。しかし催リンパの程度は通常2~3倍で、4倍に達したのは500 mg/kg の1例にすぎずその持続時間もやはりみじかく1時間以上つづいた例はない。500 mg/kg では注射後呼吸が著しく促迫し、約40分後斃死した。血清蛋白質濃度は100 mg/kg以上では一般に減少した(第3図)。Peptone のこ



第3図. Peptone 300 mg/kg (股靜脈内) の胸管リンパ流ならびにリンパ及び血清蛋白質濃度に及ぼす影響。猫 3.3 kg.

れらの作用は1時間半後の再投与に際して幾分減弱の傾向をみとめたが、次述の Sinomenine の場合ほどの Tachyphylaxis はみられなかつた.

Sinomenine この薬物の作用は Histamine の それと類似した. 12頭の猫で1~10 mg/kg 用量の 投与を行つたところ、3~5 mg/kg で始めて胸管 リンパの催進及びリンパ清蛋白質濃度の増加を来し、 同時に血清のそれは減少した.3 mg/kg 以上でリ ンパ凝固の減退が明瞭に認められた。しかし、催り ンパは犬で小林7)が認めているよりもやや軽度で最 大増加は3倍程度にとどまつた。この催リンパ作用 は薬物用量を 7~10 mg/kg に増すと作用の増大を みたものもあるが,時には却つて減弱する場合があ つた、このようにリンパ流の増加をみなかつた例で もリンパ清蛋白質濃度増加の傾向はみられた. 血清 蛋白質濃度は3 mg/kg 以上では毎常低下した. 7 mg/kg 以上の大量になると注射30~60分後に一 般状態不良となり死亡するものがあつた、この薬物 でもその催リンパの持続時間はみじかく, いつも1 時間未満であつた (第4図). Sinomenine 5 mg/kg 注射後催リンパ作用を認めたものに、1時間半後同 量以上を再投与するに著明な Tachyphylaxis を認 めた、Sinomenine 注射後皮膚発 赤及び蕁麻疹をみ



第4図. Sinomenine 5 mg/kg (股 靜 脈 内) の胸管リンパ流ならびにリンパ及び血清蛋白質 濃度に及ぼす影響. 猫 ♀ 2.3 kg.

#### ることが屢々あつた。

#### b. Histamine ならびに Peptone について股静脈内及び門脈内適用によ る催リンパ作用の比較

Yamasaki<sup>12)</sup> は犬における Histamine のリンパ増成の原因の大半が肝臓内要約に帰せられることを、それを門脈内(陽間膜静脈)に注射した方が股静脈内に注射した時よりもリンパ増成作用がはるかに著しいという事実によつて実証している。しかし、石山<sup>2</sup>) によると兎では注射部位によるこのような著しい差異は認めなかつたという。

私は同じ猫で順序を交代し乍ら,股静脈 内及び門脈内に Histamine 0.1 mg/kg な らびに Peptone 100 mg/kg をそれぞれ一定の間隔 で反覆注射し,催リンパ作用を各4例づつについて 比較してみた。その結果両薬物の場合とも門脈内注 射の場合の効果は股静脈内注射の場合より弱いこと が認められた。

#### 3. Histamine, Peptone ならびに Sinomenine の肝排導リンパ 管結紮猫の胸管リン パに及ぼす影響

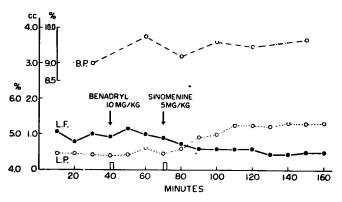
肝門部門脈を囲粛せる肝排導リンパ管の結紮閉塞が薬物の胸管リンパ作用に影響することに就ては二,三の観察がある。この操作によつて Histamine の催リンパ作用は犬では顕著に抑制された(Yamasakil²))が、兎ではこの抑制はごく軽度であつた(石山²)という。又 Sinomenine による胸管リンパの催進は犬では一部弱まるがその影響は Histamine ほどには認めないという?)。

そこで、猫でこの結紮手術を行い後30~40分を経

て、Histamine  $0.1\sim0.5$  mg/kg ならびに Peptone  $200\sim300$  mg/kg をそれぞれ股静脈内に注射するに、両薬物の催リンパ作用は概して弱まり、リンパ清蛋白質濃度の変化も一部の例を除けば殆んど停止し、時には逆に減少した。しかし、Sinomenine  $5\sim7$  mg/kg では、その本来の作用が結紮後もなお依然として発現した。

#### 4. Sinomenine の胸管リンパに対する作用 に及ぼす Benadryl の影響

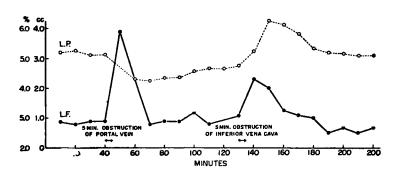
Benadryl 10 mg/kg を静注するに、胸管リンパ流及びリンパ清蛋白質濃度は4例中3例において殆んど変化をきたさず他の1例は減少した。Benadryl 10 mg/kg 投与後30分を経て、Sinomenine の比較的著明な催進リンパ用量である5 mg/kg を静注するに、リンパ催進は明らかに抑制された(第5図).



第5図. Sinomenine の胸管リンパに対する作用に及ぼす Benadryl 10 mg/kg の影響. 猫 33.8 kg.

#### 5. 猫の肝静脈ならびに門脈幹の圧迫による胸 管リンパ流及びリンパ清蛋白質濃度の変化

Starling<sup>10)</sup> は犬の門脈の圧迫は稀薄なリンパの増成を来し、横隔膜直下下空静脈の閉塞による肝鬱血は逆に著しく固形成分の濃厚なリンパ増成を来すと述べ、Yamasakiによると、横隔膜直下で下空静脈と肝静脈を閉鎖すると著しい動脈血圧の下降及び門脈ならびに股静脈血圧の上昇を来し、閉鎖の除去後これらの変化は直ちに回復した。しかし、このような閉鎖によつて関ちに回復した。即ちわずか5分間の閉鎖によつてリンパ流は1時間以上に亘つて増加し、又リンパ清蛋白質濃度の増加と、血清蛋白の減少がこれに伴つて認められた。このような変化はHistamine静注の場合のものと酷似するので、氏は Histamineによる門脈圧変化から窺われる肝臓鬱血が比較的短



第6図. 門脈幹閉塞ならびに肝靜脈閉塞 (横隔膜直下で下大 靜脈と同時圧迫) による胸管リンパ流及びリンパ蛋白質濃度の 変化. 猫 3 4.1 kg.

時間であつてもそれよりも持続的な胸管リンパの増成を肝鬱血に求めることは可能であるとのべている. 石山3) は兎で類似の成績をえている.

国猫でこれと同様な実験を試みた、即ち、人さし指と中指で肝静脈排出口を下大静脈とともに5分間圧迫したのちはなした。又一方肝門脈幹にたいして同様の圧迫閉塞を行つた。この実験はその順序を交替して別の猫で繰りかえした。その結果両閉鎖の場合ともにリンパ流は著しく増進し30~40分に亘つてつづいた。リンパ増加の程度は肝門部門脈幹圧迫(最高3~4倍)の場合の方が肝静脈と下大静脈の同時圧迫時よりも顕著であつた。しかし、リンパ増成時の蛋白組成は両種の措置では全く正反対で、肝臓に鬱血をおこした場合に増加し、反之、門脈のみの圧迫の場合には減少をみた(第6図)。

## 6. Histamine, Peptone 及び Sinomenine の猫循環系作用

#### a. 動脈, 頸静脈及び門脈血圧に及ぼす影響

Histamine の血圧作用は種属差のみでなく麻酔の有無乃至はその深度により相違する。犬及び猫では血圧下降は末梢血管の拡張及び肺血管(猫に著し),乃至肝静脈(犬に著し)の収縮によるもので、猫では初期下降(肺血管収縮)後一過性恢復(大形動脈収縮と Adrenaline 分泌),次いで深い下降(末梢細血管拡張)の3段経過を定型的とされている(Dale & Laidlaw<sup>28)</sup>, Rocha e Silva<sup>29)</sup>). 兎では時に血圧下降をみるが、一般には昇圧的である。Ether 又は Urethane 深麻酔下では上昇を招来している(Feldberg<sup>30)</sup>, Dale & Laidlaw<sup>28)</sup>),石山<sup>2)</sup> はUrethane 麻酔下で動脈圧の上昇あるいは下降をみている。McDowall<sup>31)</sup> によると猫の頸静脈圧はHistamine の小量では肺血管収縮の結果上昇し、深

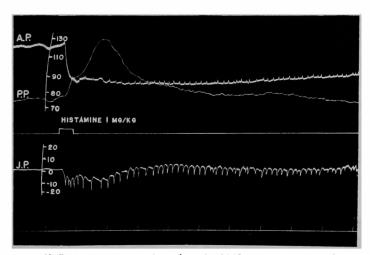
麻酔下では該血管収縮力の減退により下降を来すという。Osawa<sup>32)</sup> も小量投与時の上昇と大量による下降をのべている。犬の頸静脈圧は Histamine のごく微量でない限り下降し (Lee<sup>33)</sup>, Feldberg, Schilf & Zernik<sup>34)</sup>, Yamasaki<sup>12)</sup>, Eppinger & Schürmeyer<sup>35)</sup>, 竹島<sup>36)</sup>), 兎では一般には小量で下降,中等量以上では主に上昇を示す(町田<sup>37)</sup>, 竹島<sup>36)</sup>, 石山<sup>2))</sup> と報告されている。胸管リンパ生成

と関連の大きい門脈血圧に対する Histamine の作用については、犬では Lebersperre の反応によつて著明な上昇を来すことがよく知られている(Feldberg, Schilf & Zernik³4), Yamasaki¹²))が猫ではこれに反して、下降をきたしあるいは一過性に下降後軽度の上昇がみられるという(Feldberg³8))。この猫での上昇は Bauer, Dale, Poulsson & Richards³9)の肝臓灌流実験によると肝静脈の特殊機構の収縮によるものではなくて寧ろ門脈分枝就中肝流入部分枝の収縮に基因するものであろうといわれる。兔の門脈圧については石山²)によると頸動脈圧の上昇あるいは下降の如何に拘らず犬とは反対に毎常下降の傾向を認めるという。

Peptone が犬において特に著明な動脈血圧の下降を来すことは周知だが、石山4)によると兎においても軽度の下降をおこすという。本物質により犬の門脈血圧が顕著に上昇することは早くから Starling<sup>11)</sup>によつて知られており、その原因が肝静脈の Spermechanismus によることが Mautner & Pick<sup>14・15)</sup>らの Wien 学派<sup>21)</sup>によつて詳しく研究されている。石山4)によると兎の門脈圧は Histamine の場合と異り常に上昇するという。但し頸静脈圧は殆んど影響を蒙らないようである。

Sinomenine については小林りの報告によると犬においては動脈血圧の著明な下降と門脈血圧の上昇をきたし、その作用 Peptone 及び Histamine に類似するが兎では動脈、門脈及び頸静脈血圧の何れも下降し、動脈血圧の下降は特に大量でない限り一過性であるという。Mayeda<sup>27</sup>)は Sinomenine による猫の動脈血圧下降をみている。

以上のように, 3 薬物の循環系作用はそれぞれ動物によつて相違することが窺われるが, 細部に関してはかなり複雑な様相がみられる. 一般に猫につい

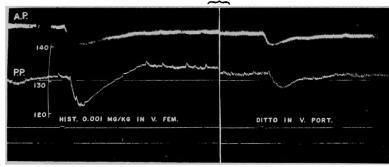


第7図、Histamine 1 mg/kg(股靜脈内注射)の頸動脈、 頸靜脈及び門脈血圧に対する作用。

A. P. = 動脈血圧, P. P. = 門脈血圧, J. P. = 頸靜脈血圧.

3 min.

時記1分. 猫 ♀ 2.9 kg.



第8図. Histamine 0.001 mg/kg の頸動脈及び門脈血圧に対する作用. 股靜脈内注射(左)と門脈内注射(右)の比較. 猫♀3.2 kg.

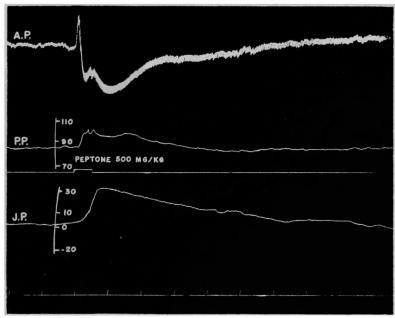
てはなお未知な点が多い。よって私は猫を用いてこれら薬物投与時の3血圧即ち頸静脈(但し Sinomenine では股静脈)及び門脈(陽間膜静脈)血圧の変化を並行描記によって観察した。

Histamine 動脈血圧は Histamineの0.0001~1mg/kg の静注によつて毎常下降した (第7,8図).動脈血圧の下降 度と持続性は用量に比例して 著明となり,0.5~1 mg/kg では長時間に亘つて下降が持続した。この血圧下降曲線は注射直後極めて一過性の僅かの上昇を示したのち既述の如

き3段階を示すものが多かつた、 この動脈血圧の下降に伴つて、 上の用量では門脈血圧は犬でみられるような比較的著明な上昇を示したものが多かつたが、小量の場合には Feldberg<sup>38)</sup> の記載しているような単純な下降を示したものが多くみられた(第8図)、この下降は一般に2~3分の一過性で、つづいて軽度の上昇にむかうことが多い、上昇の期間は数分以内であつた。 Histamine の門脈内注射は動脈及び門脈血圧に対する作用を減じた(第8図)。

頸動脈血圧は直後一時的に軽 度の下降を示す例が多いがその あと、軽度の上昇の後続するも のもみられた。

Peptone 動脈血圧下降は Peptone 5 mg/kg からみられ たが,50 mg/kg 以上で比較的 著明な下降をきたした。この場 合毎常注射直後下降に先行して 一過性の軽度だが急峻な上昇が みられた。血圧の下降度は犬の 場合より弱く,犬では 200~



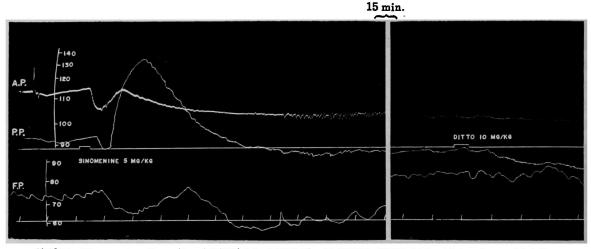
第9図. Peptone 500 mg/kg (股靜脈内) の頸動脈, 頸靜脈及び門脈血圧に対する作用. 猫 3 4 kg.

300 mg/kg 以上で常に深刻なショックを認められているのに対し、700 mg/kg の如き大量でも70%以上の下降をみることは少く、この用量でも下降は数分後には復旧した。用量の比較的大きい場合、Histamine の場合のように初期の急激な下降につづいて、一過性の上昇型線を生じ、これが再び本格的な下降に移るという3段階の変化を示した。門脈頭圧は犬の場合程顕著ではないが殆んど毎常数十mm H2O の上昇を示した。頸静脈血圧も亦これ

にともなつて軽度の緩かな上昇をみるのが普通であった(第9図).

Peptone 200 mg/kg 用量を30分間隔で4回反復 注射し上記3血圧の変化を比較したが, 著明な Tachyphylaxis を認めなかつた.

Sinomenine 1 ~10 mg/kg について観察した所見では、動脈血圧は多くの場合上述の2薬物の如く一過性の僅かの上昇後下降した。この下降は上記薬物のように3段階をとる場合がみられた。第10図は



第10図. Sinomenine 5 mg/kg (投靜脈内) の頸動脈, 股靜脈及び門脈血圧に対する作用と30分後同10 mg/kg 再投与の Tachyphylaxis 現象. 猫 ♀ 2.2 kg.

その第1段階の下降につづく上昇曲線の比較的著明な例である。血圧下降の途中にみられるこの中間上昇は Histamine と Peptone では一般に軽度だが、Sinomenine の場合には相当強度のものがあり甚しい場合には注射前血圧レベルを越えて 40~50 mm Hg 上昇したものがある。門脈血圧は通常初期一過

著な上昇を示した。股静脈の変化は特に一定の傾向を認め難かつた。Sinomenine のこれらの反応には著明な Tachyphylaxis が認められた(第10図)。 Benadryl 10 mg/kg投与により動脈血圧及び門脈血圧は一時下降した。その恢復後 Sinomenine を投与するに動脈血圧及び門脈血圧の変化は著しく弱まり。特に後者

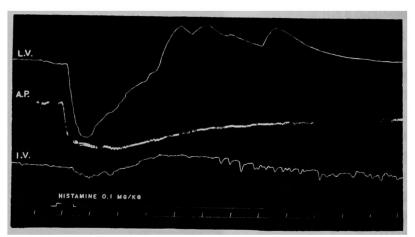
は下降に転じた、この所見は

Yamasaki & Mayeda<sup>19)</sup> が大

性下降後数分間に亘り、 Peptone の場合よりもやや顕 で認めたところと一致している.

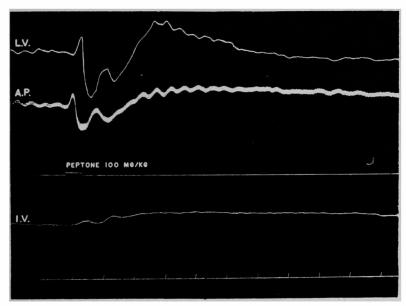
#### b. 肝臓及び小腸内容積に対する作用

Histamine が犬肝臓容積を増大せしめることは広く認められているが、この変化は猫では著明でなく Dale & Richards<sup>40</sup>), Hunt<sup>41</sup>), Emery & Griffith<sup>42</sup>) はむしろ時に減少をみたという。兎では町田<sup>37</sup>),

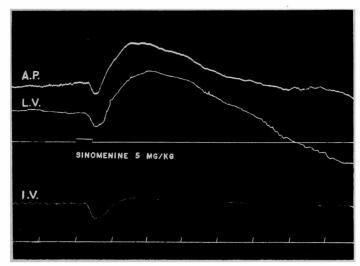


第11図. Histamine 0.1 mg/kg (股靜脈内) の頸動脈血圧, 肝臓及び小腸容積に及ぼす影響. 猫 3.6 kg.

L. V. = 肝臟容積, I. V. = 小腸容積,



第12図. Peptone 100 mg/kg (股靜脈内) の頸動脈血圧, 肝臓及び小腸容積に及ぼす影響. 猫 さ 3.4 kg.



第13図、Sinomenine 5 mg/kg(股靜脈内)の頸動脈血圧 肝臓及び小腸容積に及ぼす影響。猫 ♀ 23 kg.

石山<sup>2</sup>) は減少をみている. 腸容積は Dale & Laidlaw によると犬,猫とも初期縮少後膨脹するといい,竹島<sup>36</sup>) は小畳は増加し,大量は縮少後増加すという. 兎では動脈血圧の上昇下降にかかわらず縮少をみたものが多い(Dale & Laidlaw,町田<sup>37</sup>),竹島<sup>36</sup>))が,石山<sup>2</sup>) は血圧の上昇期に縮少し,回復期に膨脹に転ずるのをみている.

Peptone が犬肝臓の腫大を来すことは著明であるが、石山4)によると兎では肝臓及び小腸容積はともに縮少するという。

小林7)は Sinomenine が犬肝臓の膨脹と鬱血を来し、腸容積は縮少するという。

そこで私はこれら薬物の主 として催リンパ作用の好適用 量による両臓器容積の変化を 動脈血圧とともに描記観察し た、その成績によると両臓器 容積の変化はこれら3種の薬 物ともよく似ており一般に動 脈血圧の下降初期に一時縮少 し, 血圧の回復とともに正常 に復し, 更につづいて膨脹に 移行するという変化の型が多 く, この場合, 肝容積変化の 程度は小腸よりも著明であつ た (第11,12及び13図). 但 し, Sinomenine の大量投与 により動脈血圧が持続的に強 い下降を示した場合には両臓 器容積ともに持続的に縮少を 示した.

#### 考 察

大多数の猫にみられた胸管リンパ流 0.3~0.7 cc/10分の値は平均1 cc/10分以上とみられる犬のそれに比して少く、兎で認められている値に近似しているので、これらの種属におけるリンパ生成量は大体体重比に相当するものと考えることができる。リンパ蛋白質濃度についてはこれらの種属の間に格段の差異はない。 正常時におけるリン

パ生成の機序には格別の種属的差異はなさそうである。しかし、Histamine、Peptone 及び Sinomenine の猫のリンパ生成への影響は犬及び兎の場合のいずれとも程度の上で相違を認められる。

Histamine の一般静脈内適用による催リンパ作用は Yamasaki<sup>12)</sup> が犬で認めているのにくらべて一般に弱いが,石山<sup>2)</sup> が兎では特に顕著な催進をきたさず一時減少後に二次的に軽度の増加をみることがあるにすぎぬとのべているのに較べるとかなりはっきりしている。リンパ蛋白質濃度は犬では著明に増加するが,兎では減少傾向があるというから,一般に増加をきたした猫はこの点で犬に近い反応を呈す

るものといえる.猫では門脈内に Histamine を投与した場合,一般静脈内投与の場合にくらべて催リンパ効果は減少した.この投与法によつて催リンパ効果の著明に増大する犬の場合「2)とは逆である.もともと催リンパをみ難い兎ではこの投与法によつてもちがいはみられていない。猫におけるHistamine の催リンパ作用は犬の場合のようにこの禁物が肝臓に対して直接的に作用するという機序を含んでいないことがわかる.この点は兎と同様である.

Histamine による動脈血圧の下降に際して肝血行 と関連の深い門脈血圧は上昇または下降後に上昇し た、この動脈及び門脈血圧に対する作用は小量の Histamine を門脈内に注射した場合の方が同量の一 般静脈内投与にくらべて弱いという今回の成績が示 すように, 門脈内投与時に門脈血圧上昇度が著明に 増強する犬の場合とは明らかに様子がちがつている. この違いは犬で発達している肝静脈 Sperrmechanismusが猫には欠けているというDale & Laidlaw40), Hunt41), Mautner u. Pick14,15), Bauer, Dale, Poulsson & Richards39) らの研究から理解できる. Feldberg38) は Histamine が頸静脈内のみならず門 脈内投与に際しても門脈血圧を下降したのでこの薬 物に対して肝臓血管は不応であるとみなければなら ぬと説いている。しかし、私の実験では一般静脈内 注射後門脈が圧はかなりの例で、そのまえに一時的 な下降をみた場合もあるが、上昇を示している。と の成績は初期一過性の縮少後に膨脹を示した肝臓及 び小腸容積の変化と綜合すると肝臓及び小腸の二次 的な血液と滞を考えさいれる。この鬱滞は肝静脈の 能動性反応を否定される場合 Histamine の末梢血 管作用によつて説明されねばならない。Histamine により門脈血圧が単純に下降を示した例のあること もこの説明とは矛盾しない. Dale & Laidlaw43) は人 工的に多血症をおこさせた猫で Histamin ショック を生ぜしめた場合腸管が特に強く青紫色を帯び鬱血 を示しているのをみている. 氏らは比較的太い血管 である腸間膜血管と毛細血管が主である小腸管の血 液量を比較し、平常時には前者の血量が後者のそれ よりも大きいのが Histamine ショック後には逆の配 置にかわることを実測によつて示している、又氏ら は猫の Histamine ショック時横紋筋の血液量が増加 することを認めている. 猫では肺血管特に肺静脈の 収縮反応が著しいが、実際のショック後には肺は縮 少する (Dale & Laidlaw43)) ので 肺鬱血は考えら

れぬ.

今回の実験で肝排導リンパ管を結紮した場合, Histamine の猫胸管リンパ催進作用は弱まり,その 蛋白質濃度の上昇作用も停止した。このことは肝臓 内リンパ生成の増加も一部含まれる可能性を示して いる。従つて,上の成績を綜合するとこの動物の Histamine による催進リンパはひろい小腸領域が主 要なる源泉であるにしても一部肝臓リンパ生成の増 加を含むことが考えられる。骨格筋を含めた他の末 梢領域のリンパ濾過亢進も一部の意義を有するであ ろう。

門脈幹の圧迫及び肝静脈の圧迫のいずれもが胸管 リンパ流を著明に催進した、またこの場合、前者で はリンパ蛋白質濃度が低下するのに後者ではこれが 著明に上昇した.私の猫でえたこの所見は、犬12) や兎13) の場合と同様で、この動物でも肝毛細血管 壁が圧の上昇によつて血漿蛋白質の透過をゆるすだ け粗鬆である点は他とかわりがない。しかし、この 所見から Histamine による胸管催進リンパのうち 蛋白に富むものがすべて肝臓に由来するものである と考えるのは早計である. 実際肝排導リンパ管結紮 手術後リンパ蛋白濃度の Histamine に よる上昇が 停止したのではあるが、この手術ではかなり腹部臓 器に侵襲が加わり、そのために腸管内毛細血管の透 過性が Histamine の作用が明瞭にあらわれえない 程度に既に事前に増加されている可能性の多いこと を考慮しなければならない.

Dale & Laidlaw<sup>43)</sup> は Histamine が毛細血管透 過性を直接たかめる作用のあることを主張した. Feldberg & Schilf<sup>21)</sup> はこの作用は犬、猫にくら べ兎では弱いという. Inchley44) や Mautngr & Pick<sup>15,45)</sup> は毛細血管透過性の増加を受動性静脈鬱 血のためと説明しようとしている。しかし、人や犬 の皮内注射にみられる発斑反応や四肢または陽灌流 に際して浮腫の生ずる事実 (Manwaring ら46))か らも Histamine 固有の直接作用を否定はできない. Haynes<sup>47)</sup> は犬の脚リンパ, Yamasaki & Mayeda<sup>19)</sup> は犬の頸リンパが Histamine によって蛋白質の増 加を伴つて催進されることを報告している. Lamson ら<sup>48)</sup> は Histamine による血球濃縮は肝臓 摘出犬でも認められることを供覧している. 従つて, 以上の所見から考えると猫の場合 Histamine によ る胸管リンパ催進の源泉は一部肝臓を含むことは否 定できぬが、小腸領域その他の末梢毛細血管から血 液鬱滞と透過性の増加とが相俟つて生ずるものと説

明するのが妥当ではないかと思う。

Peptone の催リンパ作用も全般的には Histamine のそれと似ている。用量の大きさからみて催リン パ作用は犬の場合11) にくらべて相当弱いが、殆ん どリンパ催進のみられぬ兎4) よりは反応が明瞭であ る. やはり門脈内投与では効果が少く, 肝排導リン パ管結紮後に効果が減衰し、本来のリンパ蛋白質濃 度上昇作用がみられなくなつた。門脈血圧は上昇は したが、その程度は犬の場合にくらべるとはるかに 軽度である. しかし、肝臓及び小腸容積は二次的に 増大し、それらの領域への血液鬱滞を示している. Peptone が猫においても Histamine を遊離するこ と (Feldberg & O'Connor25)) が知られているので、 Histamine と類似する上の所見はこの作用の二次的 効果と考えることもできる. しかし、Peptone の犬 の肝臓循環作用は Histamine とは幾分ちがつて血 圧下降度の割合に強く (Feldberg & Schilf<sup>21)</sup>), 又 抗 Histamine 剤に抵抗性を示す (Yamasaki & Mayeda<sup>19)</sup>) ので、猫の場合にも Histamine 遊離の 結果とばかり考えるわけにはゆかない。Beraldo49) は犬の Peptone ショックに際し Bradykinin が生成 されて血液中へ出現してくることを認めているが、 猫ではこの点が未だ不明である。Sinomenine にく らべて Peptone の Tachyphylaxis が不顕著なこ とも Histamine 以外の作用を思わしめる。しかし、 ともあれ、リンパ催進の態度そのものについては Histamine の場合とすこぶる似ている. 大量の Peptone ではリンパ凝固性の減退をみたが Heparin 遊離によるものであろう.

Sinomenine も猫の胸管リンパを催進するが、や はり犬におけるよりは微力で,兎よりは明瞭である. リンパ蛋白質濃度は常に上昇した、循環系特に内臓 循環に対する作用の模様も Histamine 及び Peptone の場合とよく似ており、それら領域への鬱血の招来 を推定できる. 私のこの実験以後に Mayeda24) は 犬でこの物質の Histamine 遊離作用を見出し、猫 においてもこの作用があるものと推定している。氏 は猫では内臓よりも皮膚及び筋肉組織からの Histamine 遊離が主要であろうといつている. Sinomenine の場合前の2薬物とちがつて肝排導リンパ管結紮後 も依然腸管リンパ催進の衰微をみ難いという所見を えたことも、内臓以外の領域特に Histamine 遊離 組織のリンパ催進が強いと考えると理解しやすい。 抗 Histamine 剤が Sinomenine のこの催リンパ作 用を停止したことや、著明な Tachyphylaxis が認

められたことは、その作用が強く Histamine 遊離に負うことを示している。リンパ凝固性の減退をみたのは Histamine 遊離に伴う Heparin 遊離<sup>60)</sup> によるものであろう。

これらの薬物の作用下に血清蛋白濃度の減少をみ たことは犬の場合とかわりがなく、リンパ蛋白質濃 度の上昇はその濾過によることを示している.

以上の考察を綜合すると、Histamine 及びそれと類似作用を示した Peptone 及び Sinomenine の猫の胸管リンパ催進作用は犬と兎の中間の強度を示すもので、犬に比して弱いのは肝静脈の Sperrmechanismus の欠除に原因し、兎よりも強度なのは Histamine に対する末梢毛細血管の拡張と透過性増加の反応が著明なためと解される.

#### 総 括

- 1) Urethane-Morphine 麻酔猫の胸管リンパ流出速度,リンパ及び血清蛋白質濃度に及ぼす Histamine, Peptone (Witte) 及び Sinomenine の作用を観察した。一方同時記録によつて測定した動脈血圧,頸静脈血圧及び門脈血圧ならびに肝臓及び小腸容積の変化と綜合して,これら物質の催リンパ作用態度を考究し,同様の研究方法によつて犬と兎についてえられた既往業績と対比して宗族的比較をした。
- 2) 猫の胸管リンパ流は 0.3~0.7 cc/10分, リンパ蛋白質濃度は 3~5%のもの多く, この状態を 5時間以上持続的に観察できた.
- 3) Histamine 0.1~2 mg/kg の一般静脈内注射によりリンパ流が催進され、2 mg/kg で最大2~4倍の増加を示し、1時間内に回復した。リンパ蛋白質濃度は概ねこれに伴つて増加し、血清蛋白質濃度は一時減少した。
- 4) Peptone 100~500 mg/kg 一般静脈内注射によりリンパ流は最大2~3倍増加し、その蛋白質濃度は上昇した、持続は1時間以内であつた。血清蛋白質濃度は減少し、大量ではリンパ凝固性は減少した。
- 5) Sinomenine 3 mg/kg 以上でリンパ流の催進(最大2~3倍)とリンパ蛋白質濃度の上昇がみられた。血清蛋白質は減少し、リンパ凝固性の減退が伴つた。
- 6) Histamine 及び Peptone の催リンパ作用は一般静脈内注射よりも門脈内注射の方が軽度であった。
  - 7) 肝排導リンパ管結紮手術は Histamine 及び

Peptone の催リンパ作用を概ね減弱し、リンパ蛋白質濃度の上昇を抑制した.

- 8) Benadryl は Sinomenine の催リンパ作用を 抑制した。
- 9) 門脈幹ならびに肝静脈の5分間圧迫は30~40 分に亘る著明な催リンパをきたした。リンパ蛋白質 濃度は前者の場合減少し、後者の場合増加した。
- 10) Histamine 0.5~1 mg/kg 股静脈内注射により動脈血圧は3 段性の下降を示し、門脈血圧は一過性に上昇、頸静脈血圧は一過性に下降した。

Peptone の動脈血圧下降作用は5 mg/kg からみられるが、700 mg/kg でもショックはおきなかつた。下降は3段性である。門脈血圧及び頸静脈血圧はわずかに上昇した。

Sinomenine 1~5 mg/kg で動脈血圧はやはり3 段性下降を示した。門脈血圧は一過性下降後やや著 明に上昇した。股静脈血圧の変化は一定しなかつた。 Benadryl は Sinomenine のこれらの作用を著明に 抑制した。

10) これら3種の薬物は肝臓及び小腸容積を初期に減少し次で増加した。

11) 催リンパ及び循環系作用において Sinomenine の場合にのみ著明な Tachyphylaxis が認められた.

12) 以上の成績から Histamine, Peptone 及び Sinomenine の催リンパ作用態度はたがいに類似し、後2者の作用には Histamine 遊離が含まれるとみられる. いずれも末梢毛細血管拡張と透過性増加を直接の原因とするもので、腹部では小腸領域のほか一部肝臓リンパの増成も含まれる. 催リンパ作用強度は犬と兎の中間に位する. この動物では犬のもつている肝静脈の Sperrmechanismus を欠除しておるが、一方兎にくらべて末梢毛細血管の拡張と透過性増加の反応が著明なことがその理由とみられる.

本研究は昭和26年8月8日第5回日本薬理学会近 畿部会(岐阜)で発表した。

#### 引 用 文 献

- Heidenhain, R. Arch. ges. Physiol. 49, 209 (1891)
- 2) 石山声字:日薬物誌, 34, 10 (1942)
- 3) 石山声字:同誌, 36, 133 (1942)
- 4) 石山声字: 同誌, 36, 527 (1942)
- 5) 石山声字:京都医会誌, 40, 926 (1943)
- 6) 仙石重治: 同誌, **40**, 1687, 1695, 1703 (1943)
- 7) 小林孝次 · 日薬物誌, 35, 119 (1942)
- 8) Paton, W. D. M. J. Physiol. 123, 58P (1954)
- 9) Starling, E. H.: Ibid. 14, 131 (1893)
- 10) Staring, E. H.: Ibid. 16, 224 (1894)
- 11) Starling, E. H.: Ibid. 17, 30 (1894-95)
- Yamasaki, H. Folia pharmacol. japon. 27, 35 (1939)
- 13) 山崎英正, 森木博太郎, 小林孝次, 吉岡政七: 日薬物誌, 31, 22 (1941)
- 14) Mautner, H. u. Pick, E. P. · Biochem. Z.127, 72 (1929)
- Mautner, H. u. Pick, E. P. Arch. exp. Path. Pharmak. 142, 271 (1929)
- 16) 膳所正大:日薬物誌, 33, 201 (1941)

- 17) 山崎英正: 同誌, 25, 267 (1938)
- 18) Dale, H. H. and Laidlaw, P. P. : J. Physiol.43, 182 (1911-12)
- 19) Yamasaki, H. and Mayeda, H. Acta Med. Okayama 9, 81 (1954)
- McCarrell, J. D. Amer. J. Physiol. 126, 20 (1939)
- 21) Feldberg, W. u. Schilf, E.: Histamine, Seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Springer, Berlin (1930)
- 22) Dragstedt, C. A. and Mead, F. B. : J. Pharmacol. 59, 429 (1937)
- Holmes, C. A., Ojers, G. and Dragstedt, C.
  A.: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 46, 576 (1941)
- 24) Mayeda, H.: Jap. J. Pharmacol, 3, 73 (1954)
- Eeldberg, W. and O'Connor, W. J. : J. Physiol. 90, 244 (1937)
- 26) 山崎英正, 前田 寛: アレルギー 2, 239(1954)
- 27) Mayeda, H. Jap. J. Pharmacol. 3, 62(1953)
- Dale, H. H. and Laidlaw, P. P. : J. Physiol.
  41, 318 (1910—11)
- 29) Rocha e Silva, M.: Histamine, Its Role in

- Anaphylaxis and Allergy, Thomas Pub., Springfield (1955)
- 30) Feldberg. W. : J. Physiol. 63, 211 (1927)
- 31) McDowall, B. T. Ibid. 57, 146 (1923)
- Osawa, Y. Arch. exp. Path. Pharmak. 156,
  323 (1930)
- 33) Lee, F.C. Amer. J. Physiol. 74, 817 (1925)
- 34) FeIdberg, W., Schilf, E. u. Zernik, H.: Arch, ges. Physiol. 220, 738 (1928)
- 35) Eppinger, . u. Schürmeyer, . : Klin. Wschr. 1928, 777.
- 36) 竹島皡之介:日新医学, 25, 807 (1936)
- 37) 町田昌直: 京府医大誌, 19, 1 (1937)
- 38) Feldberg, W. Arch. exp. Path. Pharmak. 140, 156 (1929)
- Bauer, W., Dale, H. H., Paulsson L. T. and Richards, D. W. J. Physiol. 74, 343 (1932)
- 40) Dale, H. H. and Richards, A. N. : Ibid. 52, 110 (1918)

- 41) Hunt, R.: Amer. J. Physiol. 45, 197 (1917)
- 42) Emery, F. E. and Griffith, J. K. : J. Pharmacol. 42, 233 (1931)
- 43) Dale, H. H. and Laidlaw, P. P. : J. Physiol. 52, 355 (1918—19)
- 44) Inchley, O. : Amer. J. Physiol. 61, 282 (1926)
- 45) Mautner, H. u. Pick, E. P. : Münch. med. Wschr. 1915, 1141 (1915)
- Manwaring, W. H., Monaco, R. E. and Marino,
  H. D. J. Immunol. 8, 217 (1923)
- 47) Haynes, F.W.: Amer. J. Physiol. 101, 612 (1932)
- 48) Lamson, P. D., Abt, A. F., Oosthuisen, C. A. and Rosenthal, S. M. : J. Pharmacol. 21, 401 (1923)
- Beraldo, W. T. Amer. J. Physiol. 163, 283 (1950)
- 50) Riley, J. F.: Pharmacol. Rev. 7, 267 (1955)

#### On the Mode of Action of Lymphagogues in the Cat

#### Part 1. Actions of Histamine, Peptone and Sinomenine

By

#### Yasuteru MITSUFUJI

Department of Pharmacology, Okayama University Medical School, Okayama (Director: Prof. Hidemasa YAMASAKI)

In order to analyze the mode of lymphagogic action of histamine, peptone and sinomenine on the thoracic lymph in the cat, the author observed the effects of these substances on the rate of lymph flow from the thoracic duct, protein contents in the lymph and blood sera, blood pressures in the carotid artery, jugular or femoral vein and portal vein, and volumes of the liver and intestines. An attempt was made to find out the difference in the mode of action of lymphagogues in different species by comparing the results of the author's observations on the cat with those on the dog and rabbit reported by other workers.

In the majority of cats the thoracic lymph flow was 0.3—0.7 cc/10 min. and the lymph protein content 3—5 per cent, maintaining these conditions persistently for more than five hours with almost no change. By injecting 2 mg/kg histamine into systemic vein the rate of lymph flow reached the maximum of 2—4 times the normal, and the protein in lymph was concentrated. After administration of 300 mg/kg peptone (Witte) or 3 mg/kg sinomenine the lymph flow was accelerated to the similar degree. In the latter two the coagulability of lymph was reduced. Lymphagogic effects of histamine and peptone were reduced when

administered into the portal vein, and likewise these effects were diminished after the ligature of periportal lymphatics. However, this latter procedure weakened the effect of sinomenine only slightly. Benadryl inhibited the sinomenine effect markedly. Both the obstruction of portal vein and that of hepatic vein markedly accelerated the lymph flow from the thoracic duct. However, the protein content in lymph was decreased in the case of the former, while on the contrary, it was increased in the case of the latter.

The injections of 0.5—1 mg/kg histamine, 500—700 mg/kg peptone and 1—5 mg/kg sinomenine all brought about a triphasic depressor response in the arterial blood pressure. In the majority of cases of histamine there was a transient rise in the portal pressure while in other cases it was decreased. The pressure of jugular vein declined in the case of histamine and rose in the case of peptone, whereas the pressure of femoral vein did not show any definite changes in the case of sinomenine. These substances decreased the volumes of the liver and intestines at the initial stage and turned to increase. A marked tachyphylaxis was recognized in all these actions of sinomenine, but in the actions of the other two drugs it was less marked.

From these results, it seems that these three drugs have the effect similar to one another and that the effects of peptone and sinomenine involve histamine release. In all instances the dilatation of capillaries and the increase in the permeability are responsible for the acceleration of the lymph formation, and in the splanchnic area, the intestines, and also the liver seems to be the site of the lymph acceleration. The degree of lymphagogic effects of these drugs in the cat is in between that in the dog and that in the rabbit. This situation may be explained by the fact that the cat does not possess such a well-developed muscular layers of the supra-hepatic vein as possessed by the dog, and the cat is more sensitive to the histamine action of inducing capillary dilatation and permeability increase as compared with the rabbit.